

## ДИАГНОСТИКА ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АВТОРСКОЙ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭВМ

**Паничева Е.С.** – к.м.н., ассистент кафедры, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф.  
В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

**Эверт Л.С.** – д.м.н., главный научный сотрудник, ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН  
Минобнауки России, НИИ МПС

**Алямовский В.В.** – д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Минздрава России

**Костюченко Ю.Р.** – м.н.с., ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН Минобнауки России, НИИ МПС

### Актуальность

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) является важной медико-социальной проблемой, что обусловлено ее широким распространением, прогрессивным характером течения, полиорганностью поражения и нередко неблагоприятным исходом данной патологии. В последние годы все большее внимание исследователей и врачей-практиков привлекает роль диспластикозависимой и ассоциированной с дисплазией соединительной ткани патологии различных органов и систем организма человека.

ДСТ – нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением [1].

Причины дефектов соединительной ткани могут быть различны. В некоторых случаях ДСТ носит наследственный характер, но чаще она является следствием неблагоприятных внешних воздействий на течение беременности или раннее эмбриональное развитие ребенка. Выделяют две группы ДСТ:

- дифференцированные ДСТ с четко очерченной клинической картиной, установленным типом наследования, хорошо изученными генными и биохимическими дефектами;
- недифференцированные ДСТ – диагностируются тогда, когда набор фенотипических признаков не укладывается ни в одно из известных наследственных заболеваний.

Наследственные ДСТ – это гетерогенная группа моногенных заболеваний и большая часть их обусловлена генетическими дефектами синтеза и распада белков внеклеточного матрикса, а также белков, участвующих в морфогенезе соединительной ткани.

*Недифференцированные ДСТ* – это генетически гетерогенная группа заболеваний мультифакториальной природы, нередко ассоциированная с развитием хронической соматической патологии. Иногда набор фенотипических признаков у пациентов этой группы напоминает то или другое наследственное заболевание соединительной ткани, что следует расценивать как его фенокопию. Чаще всего недифференцированная ДСТ проявляется двумя известными фенотипами: марфаноидным и элерсоподобным.

Для клиники недифференцированной ДСТ с *марфаноидным* фенотипом характерны астеническое телосложение, долихостеномелия, тенденция к арахнодактилии, деформация грудной клетки, позвоночника, плоскостопие в сочетании с патологией клапанного аппарата сердца, а в ряде случаев с дилатацией аорты и нарушением органа зрения.

*Элерсоподобный* фенотип характеризуется сочетанием множественных признаков соединительнотканной дисплазии с тенденцией к гиперрастяжимости кожи и разной степени выраженности гипермобильности суставов. Если клиническая симптоматика, выявляемая у больного, не укладывается ни в один из указанных выше фенотипов, следует использовать термин *недифференцированная ДСТ с неклассифицированным* фенотипом.

ДСТ, как правило, носит прогрессирующий характер и лежит в основе формирования значительного числа соматической патологии [2-5], которая нередко выходит на первый план и определяет прогноз основного заболевания. В связи с этим, важнейшее практическое значение приобретают вопросы диагностики наследственных и недифференцированных ДСТ, а также выявления их роли в возникновении и развитии различных соматических заболеваний.

Несмотря на широкую распространенность ДСТ, до настоящего времени не существует единого мнения по вопросам терминологии, дифференциально-диагностических тестов, оценки риска развития, подходов к профилактике данной патологии. Несомненно, что для диагностики ДСТ необходим комплексный подход с использованием клинко-генеалогического метода, анамнеза болезни и жизни пациента, клинического обследования больного и членов его семьи, а также физико-химического, биохимического и молекулярно-генетического методов диагностики. Весьма перспективным является разработка новых методов диагностики ДСТ с дифференцированной оценкой диспластического фенотипа, имеющего место у конкретного пациента.

Разработанный нами способ оценки ДСТ и диспластических фенотипов у школьников обусловлен необходимостью решения актуальной проблемы – совершенствованию диагностики недифференцированной ДСТ и ее основных клинических вариантов – диспластических фенотипов: марфаноподобного, элерсopodobного и неклассифицированного фенотипа при ДСТ. Своевременная диагностика ДСТ будет способствовать оптимизации лечебно-профилактических мероприятий при диспластико-ассоциированных заболеваниях и патологических синдромах у данной категории пациентов.

Сущностью разработанной нами методологии является использование в клинической практике нового информативного способа диагностики синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани и ее вариантов (фенотипов), основанного на применении набора признаков и состояний, включенных в программу для ЭВМ и позволяющих регистрировать у пациента наличие (или отсутствие) диагностически значимых признаков клинических вариантов ДСТ, их бальную оценку и последующую интерпретацию результатов с использованием критериев оценки баллов данных признаков.

Поставленная задача решена за счет реализации разработанного авторами алгоритма, включающего внесение в соответствующие диалоговые окна установленной на компьютере авторской программы для ЭВМ имеющихся у пациента признаков, выявленных в результате предварительного тщательно проведенного внешнего осмотра и данным углубленного клинко-функционального обследования. Для диагностики наличия у пациентов проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани и ее клинических вариантов нами была создана программа для ЭВМ «Оценка дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и диспластических фенотипов у детей и подростков» (№ гос. регистрации 2017616703 от 13.07.2017 г.).

Программа предназначена для оценки наличия и степени тяжести синдрома дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у детей и подростков. Критерии оценки ДСТ, включенные в программу, разработаны ведущими экспертами по данной проблеме. С помощью программы возможна бальная оценка внешних фенотипических признаков (костно-суставных, эктодермальных) и висцеральных проявлений соединительнотканной дисплазии. В программе предусмотрена диагностика диспластических фенотипов при ДСТ (марфаноподобного, элерсopodobного, неклассифицированного). Кроме того, программа позволяет верифицировать важные для врача недиагностические заключения и алгоритмы их диагностики (повышенный порог диспластической стигматизации; повышенную, преимущественно висцеральную, диспластическую стигматизацию; доброкачественную гипермобильность суставов).

В программе предусмотрена бальная оценка имеющихся у пациента внешних, висцеральных и дополнительных признаков, выявленных при внешнем осмотре и углубленном клинко-инструментальном обследовании. В число внешних проявлений

дисплазии включены следующие три группы признаков: 1) *Костно-суставные*: воронкообразная деформация грудной клетки, килевидная деформация грудной клетки, долихостеномелия, сколиоз, кифоз, гипермобильность суставов (ГМС), valgus (пяточно-вальгусная косолапость), арахнодактилия hallux, другая деформация грудной клетки, плоскостопие. 2) *Эктодермальные (кожа, зубы)*: гиперпигментация кожи над остистыми отростками позвонков, повышенная растяжимость кожи, экхимозы, петехии, носовые кровотечения, келоидные рубцы, атрофические стрии, «натоптыши» на тыльной поверхности стоп, видимая венозная сеть, аномалии прорезывания зубов. 3) *Мышечные*: диастаз прямых мышц живота, грыжа пупочная, грыжа паховая / мошоночная, мышечная гипотония.

Другой модуль программы содержит перечень *висцеральных* признаков и величины присвоенных им балльных оценок: остеопения выраженная, остеопения умеренная, ПМК (все типы), ювенильный остеохондроз, вертебробазилярная недостаточность, другие малые аномалии сердца (МАС): удлинение створок митрального клапана, ПМК без признаков митральной регургитации и миксоматоза; нестабильность шейного отдела позвоночника (>2 мм), мальформация сосудов, патология органов зрения, ДЖВП на фоне аномалии развития желчного пузыря, РКА (расширение корня аорты), нефроптоз, птозы других органов (гастроптоз и др.), рефлюксная болезнь, спонтанный пневмоторакс в анамнезе, мегаколон, долихосигма.

В число *дополнительных* признаков, вошедших в соответствующий модуль программы, включены: гладкая, бархатистая кожа, семейное накопление проявлений ДСТ, дивертикулы пищевода, апикальные буллы, миопия  $\leq 3$  d, варикоцеле, наличие ГМС при отсутствии болевого синдрома, наличие доброкачественного течения ГМС в семье, Биохимические признаки нарушения обмена соединительной ткани, косолапость, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, варикозные расширения вен в подростковом возрасте,отягощенный по ДСТ семейный анамнез, вывихи, подвывихи суставов.

Для оценки наличия ДСТ и определения степени ее тяжести в соответствующих модулях программы использованы диагностические критерии болгарских авторов Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашевой, представленные в монографии Т.И. Кадуриной и В.Н. Горбуновой (2009) [1].

Использование программы позволяет с учетом имеющихся у ребенка нарушений реализовывать персонифицированный подход при проведении профилактических и коррекционных мероприятий, повысить точность дифференциально-диагностической оценки диагноза ДСТ. Программа снабжена инструкцией пользователя ПО, предусмотрено создание базы данных с результатами обследования, позволяющей проводить анализ динамики выявленной патологии и оценивать эффективность проводимых лечебных и профилактических мероприятий, предусмотрено сохранение результатов обследования в формате Excel. Программа может применяться в научной и практической медицине, а также использоваться для повышения уровня медицинского образования студентов и врачей медицинских учреждений в области педиатрии, ортопедии, кардиологии и неврологии.

Ниже для иллюстрации представлены основные диалоговые окна программы. После запуска программы переходим к заполнению вкладки «Паспортная часть».

Оценка ДСТ и диспластических фенотипов у детей и подростков

Меню Справка

Паспортная часть / Признаки

Протокол обследования №: 1234      Дата обследования: 19.06.2016

ФИО: Иванова Варвара

Дата рождения: 01.01.2001      Возраст: 15      старшая

Вес: 49,5 кг      Рост: 165,0 см

Пол:  Муж  Жен

САД: 120      ДАД: 80      Пульс: 60

Национальность: русская

Домашний адрес: ул. Ленина, 110

Номер телефона: 2-22-22-22

Учебное заведение: Школа

Класс/группа: 9а

Диалоговое окно программы для внесения сведений о пациенте

После заполнения паспортной части переходим на вкладку «Признаки» и вносим соответствующие ответы – «да» или «нет» на вопросы о наличии или отсутствии того или иного признака, выбирая только один подходящий вариант ответа.

Оценка ДСТ и диспластических фенотипов у детей и подростков

Меню Справка

Паспортная часть / Признаки

35.РКА (расширение корня аорты)	<input type="radio"/> Да	<input checked="" type="radio"/> Нет
36.Нефроптоз	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет
37.Птозы других органов (гастроптоз и др.)	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет
38.Рефлюксная болезнь	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет
39.Спонтанный пневмоторакс	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет
40.Мегаколон	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет
41.Долихосигма	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет
<b>Дополнительные признаки</b>		
42.Семейное накопление проявлений ДСТ	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет
43.Дивертикулы пищевода	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет
44.Апикальные буллы	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет
45.Миопия $\leq 3$ D	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет
46.Варикоцеле	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет
47.Наличие ГМС при отсутствии болевого синдрома	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет
48.Наличие доброкачественного течения ГМС в семье	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет
49.Отсутствие биохимических признаков нарушения обмена соединительной ткани (СТ)	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет
50.Гладкая, бархатистая кожа	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет
51.Вывихи, подвывихи суставов	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет
52.Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет
53.Варикозные расширения вен в подростковом возрасте	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет
54.Отягощенный семейный анамнез	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет
55.Косолапость	<input checked="" type="radio"/> Да	<input type="radio"/> Нет

**РЕЗУЛЬТАТ**

Диалоговое окно программы для внесения наличия или отсутствия признаков

После внесения ответов на все вопросы, нажмите на кнопку «Результат». Появится окно с «Заключением».

Печать результата

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**  
тестирование по программе для ЭВМ  
«Оценка ДСТ и диспластических фенотипов у детей и подростков»

Протокол обследования № 1234 Дата обследования: 19.06.2016  
Ф.И.О.: Иванова Варвара  
Дата рождения (число, месяц, год): 01.01.2001  
Возраст: 15 лет Пол: Ж Национальность: русская  
Вес: 49.5 кг Рост: 165 см САД: 120 ДАД: 80 (мм рт. ст.) Пульс: 60 (уд/мин)  
Домашний адрес: ул. Ленина, 110 Контактный телефон: 2-22-22-22  
Учебное заведение: Школа Класс/группа: 9а  
Возрастная группа: старшая

**Результат тестирования:**

ДСТ: нет Степень ДСТ:  
Диспластические фенотипы при ДСТ:  
1. Марфаноподобный фенотип: нет  
2. Элерсоподобный фенотип: нет  
3. Неклассифицированный фенотип: есть

**Недиагностические заключения:**  
1. Повышенный порог диспластической стигматизации: есть  
2. Повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация: есть  
3. Добракачественная гипермобильность суставов (ГМС): нет

Врач (Ф.И.О.) \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_

Диалоговое окно программы «Заключение»

В соответствии с полученными результатами врачом педиатром, неврологом, ортопедом или специалистом другого профиля планируется индивидуально-ориентированный комплекс профилактических (а в случае необходимости – лечебных) мероприятий для коррекции имеющихся у пациента диспластических проявлений, лечения и профилактики диспластико-обусловленных или ассоциированных с дисплазией патологических синдромов и заболеваний.

### Литература

1. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. – СПб.: Элби-СПб, 2009. – 704 с. [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. Guide for doctors. SPb.: Elbi-SPb, 2009. – 704 s. (In Russ.)]
2. Minaev SV, Grigorova AN, Vladimirova OV, Timofeev SI, Sirak AG, Vladimirov VI, Pogosyan AA, Zelenskaya MV. Khirurgiia (Mosk). Influence of connective tissue differentiation on scar tissue formation in children. 2021;(5):72-77. doi: 10.17116/hirurgia202105172.
3. Соколова И.И., Ярошенко О.Г., Герман С.И., Томилина Т.В., Скидан К.В., Скидан М.И. Особенности стоматологического статуса и метаболизма у детей с ранним детским кариесом на фоне дисплазии соединительной ткани. Вид Лек. 2021;74(10 п.1):2503-2509.  
[Sokolova I.I., Yaroshenko O.G., German S.I., Tomilina T.V., Skidan K.V., Skidan M.I. Features of dental status and metabolism in children with early childhood caries on the background of connective tissue dysplasia. Type Lek. 2021;74(10 п.1):2503-2509. (In Russ.)]
4. Wesley A, Bray P, Munns CF, Pacey V. Impact of heritable disorders of connective tissue on daily life of children: Parent perspectives. J Paediatr Child Health. 2021 May;57(5):626-630. doi: 10.1111/jpc.15284. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33244831
5. Madiyeva M, Rymbayeva T. Clinical characteristics of congenital heart diseases associated with connective tissue displasia at children living in east region of Kazakhstan. Georgian Med News. 2017 Nov; (272):118-127. PMID: 29227270 Russian.